

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第407号	氏名	SILVIA NAOMI MITSUI AKAGI
審査委員	主査 岩本 勉 副査 野間 隆文 副査 吉本 勝彦			

題目

Novel PAX9 Mutations Cause Non-syndromic Tooth Agenesis  
 非症候性<sup>↑</sup>歯牙欠損症における新規PAX9遺伝子変異<sub>群</sub>

要旨

Pax9は歯の形成過程において間葉に発現する転写因子で、そのノックアウトマウスでは蕾状期における歯の発生停止ならびに口蓋裂を呈する。また、ヒトでは、主として大臼歯の欠損のみが症候である患者において、その生殖細胞系列におけるヘテロ接合性変異が報告されている。

申請者は、血縁関係を有さない日本人2名およびその家系員を対象に、過去に報告の多い歯牙欠損症原因遺伝子であるPAX9、MSX1、AXIN2、WNT10A遺伝子の全エクソンの塩基配列を、唾液より抽出したゲノムDNAを対象に直接塩基配列決定法にて解析し、PAX9遺伝子のpaired domain内に各々新規遺伝子変異を検出した。歯牙欠損部位との関係は、c. 73-75delATC変異 (p. I25del) が876~~↓~~678、87~~↑~~78、c. C146T変異 (p. S49L) では8765~~↓~~5678、871~~↑~~178であった。両変異とも種を超えて高度に保存されたアミノ酸に変化を生じ、また、DNA結合に重要な領域内であった。検出された変異は、歯牙欠損を有さない他の家系員には認められなかった。両変異体をCOS7細胞にそれぞれトランスフェクションしたところ、核への移行に関しては影響がなかったものの、タンパクの発現量の減少ならびに下流遺伝子であるBMP4プロモーターの転写活性が認められなかった。このことは、Pax9遺伝子のハプロ不全が非症候性歯牙欠損症発症に関与することを示唆するものである。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士（歯学）の学位と授与するに十分に値すると判定した。